

Année 2011

THESE
Ecole Doctorale
Cerveau, Cognition, Comportement

PAR

GRESSIER Florence
Née 17 avril 1977 à Suresnes (92)

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2011

PHARMACOGENETIQUE
DE LA REPONSE AUX ANTIDEPRESSEURS
EN CONDITIONS REELLES DE PRESCRIPTION

Directeur : **Professeur Emmanuelle CORRUBLE**

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Bertschy Rapporteur
Monsieur le Professeur Courtet Rapporteur
Madame le Professeur Corruble Directeur
Monsieur le Professeur Beaune
Monsieur le Professeur Becquemont
Monsieur le Professeur Gardier
Monsieur le Professeur Hardy
Monsieur le Professeur Pelissolo

RESUME

La réponse aux antidépresseurs (AD) dans l'épisode dépressif majeur (EDM) varie selon les individus, suggérant l'implication de polymorphismes génétiques pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques.

Deux études prospectives et naturalistes ont été réalisées chez des patients caucasiens présentant un EDM et nécessitant un traitement AD. Dans la première étude d'une durée de 4 semaines sur 120 sujets, les polymorphismes *5-HTTLPR*, *C825T* du *GNB3*, *C3435T* de l'*ABCB1* de la P-glycoprotéine et du *CYP2D6* ont été étudiés. Dans la deuxième, d'une durée de 6 mois, une analyse intermédiaire portant sur 397 sujets unipolaires a été réalisée pour le *C825T* du *GNB3* et le *Val66Met* du *BDNF*. Tous les AD commercialisés ont été étudiés.

Seuls sont impliqués dans l'efficacité des AD, les polymorphismes du *5-HTTLPR* et du *CYP2D6*. Les femmes SS du *5-HTTLPR* ont une moindre réponse aux AD par rapport aux femmes LL/LS, la TSH pouvant jouer un rôle dans cette association. Les métaboliseurs ultra-rapides du *CYP2D6* traités par imipraminiques nécessitent des posologies plus élevées. Les polymorphismes *C825T* du *GNB3*, *C3435T* de l'*ABCB1* et *Val66Met* du *BDNF* ne semblent pas impliqués dans l'efficacité des AD.

En termes de tolérance, les sujets TT du *C825T* développent davantage d'hypertension artérielle. Pour améliorer la prise en charge thérapeutique des EDM, en adaptant le traitement AD à chaque patient, nous suggérons la réalisation des tests génétiques suivants en routine chez les patients non répondeurs à un premier traitement AD : le *5-HTTLPR* chez les femmes, le *CYP2D6* chez les patients traités par imipraminiques, le *C825T* chez les sujets présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Mots clefs :

Pharmacogénétique, épisode dépressif majeur, polymorphismes génétiques, réponse aux antidépresseurs, conditions réelles de prescription.